Aus dem Zentrallaboratorium
(Leiter: Prof. Dr. med. A. Englhardt-Rösler)
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin-Wedding

$Alpha_1$-Fetoprotein bei gastrointestinalen Erkrankungen — vergleichende Untersuchungen mit zwei Enzym-immunoassays und einem Hämagglutinationstest

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Gerds, Angelika, geb. Sender
aus Berlin

1985

Aus dem Zentrallaboratorium
(Leiter: Prof. Dr. med. A. Englhardt-Rösler)
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
in Berlin-Wedding

$Alpha_1$-Fetoprotein bei gastrointestinalen Erkrankungen - vergleichende Untersuchungen mit zwei Enzymimmunoassays und einem Hämagglutinationstest

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Gerds, Angelika, geb. Sender
aus Berlin

Referent: Prof. Englhardt-Rösler

Korreferent: Prof. Michel

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.6.1985

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	7
II Methodik	13
1. Patientengut und Methoden	13
2. Beschreibung der einzelnen Methoden	14
a) Enzymun-Test AFP (Boehringer Mannheim)	14
b) Enzygnost-AFP (Behringwerke Marburg)	14
c) FP Test (Dr. Molter Heidelberg)	15
III Ergebnisse	17
1. Gesamtzahl der pathologischen Ergebnisse mit drei AFP-Bestimmungsmethoden	17
2. Pathologische Ergebnisse in verschiedenen Krankheitsgruppen	20
a) primäres Leberzellkarzinom	20
b) Leberzirrhose	20
c) akute Virushepatitis	23
d) chronische Hepatitis und sonstige Leberkrankheiten	26
e) Neoplasmen	26
f) AFP und sonstige Laborparameter	27
IV Diskussion	31
V Literaturverzeichnis	35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0040

I Einleitung

Wenn man die Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Tumorimmunologie, besonders des Tumormarkers alpha$_1$-Fetoprotein (AFP) verfolgt, so ergibt sich, daß die wesentlichen Ergebnisse auf dem Gebiet der methodischen Entwicklung zu suchen sind. 1971 wurde der Radioimmunoassay (RIA) (16) und neuerdings der Enzymimmunoassay (EIA) eingeführt. Von besonderer Bedeutung ist nun die Frage, ob diese Techniken auch zu besseren diagnostischen Ergebnissen geführt haben.
Sowohl der RIA als auch der EIA weisen eine wesentlich höhere Empfindlichkeit auf als alle zuvor bekannten Methoden (Tab. 1).

Tab. 1: Verschiedene AFP-Bestimmungsmethoden und ihre untere Nachweisgrenze

Doppeldiffusion Mikro-Ouchterlony	10 000 ng/ml
Makro-Ouchterlony	1 000 - 5 000 ng/ml
Methode nach Mancini	10 000 ng/ml
Überwanderungselektrophorese	100 - 3 000 ng/ml
Latex-Agglutinationstest	1 400 ng/ml
Radiale Immundiffusion	750 ng/ml
Hämagglutination	100 - 300 ng/ml
RIA	0,25 - 20 ng/ml
EIA	ca. 1 ng/ml

(7)(15)(17)(20)(21)(23)(24)(32)(51)(54)

Mit dem EIA kann man noch Werte von 1 ng/ml nachweisen (15), für den RIA schwanken die Angaben zwischen 1 und 20 ng/ml (7)(15)(17)(23)(24). Im Gegensatz dazu liegt

die untere Nachweisgrenze bei der Methode nach Ouchterlony und bei der Methode nach Mancini zwischen 1000 ng/ml und 10000 ng/ml (15)(17)(23)(24), die der Überwanderungselektrophorese zwischen 100 und 3600 ng/ml (15)(17)(23)(24)(51)(54) und die der radialen Immundiffusion bei 750 ng/ml (15). Für den Hämagglutinationstest (HA-Test) finden sich unterschiedliche Angaben. Da aber das zu untersuchende Serum nach Vorschrift des Herstellers stets verdünnt werden muß, erhält man positive Ergebnisse erst ab 100 ng/ml, nach anderen Autoren erst ab 160 - 300 ng/ml (17)(20)(23)(24)(32).

Tatsächlich hat die höhere Empfindlichkeit des RIA und des EIA zu einer Verbesserung der Diagnostik Anlaß gegeben. Da die untere Nachweisgrenze nicht mehr bei 100 ng/ml oder sogar noch darüber liegt, steigt die Nachweismöglichkeit für das primäre Leberzellkarzinom, denn keineswegs ist bei diesen Tumoren der AFP-Spiegel immer über 100 ng/ml erhöht. Vorlaender und Schmolke berichten über 150 histologisch und autoptisch gesicherte Fälle von primärem Leberzellkarzinom, von denen fünf Patienten einen AFP-Wert unter 100 ng/ml aufwiesen (51). Auch Flenker und Ricken (1979) haben bei ihren Untersuchungen in weniger als 5% der Fälle AFP-Erhöhungen unter 100 ng/ml nachgewiesen (51).

Darüberhinaus finden sich bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom auch AFP-Werte im Normalbereich, die mit keiner Methode als auffällige Werte erfaßt werden können. Dies kommt vor bei noch sehr kleinen Tumoren und bei Tumoren, denen die Fähigkeit fehlt, AFP zu produzieren (15). Die Häufigkeit solcher Tumoren wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben. Sie liegt zwischen 5% und 30% aller Leberzellkarzinome (14) (15) (29) (30) (33) (35) (41). Durch einen normalen Wert ist

demnach ein primäres Leberzellkarzinom nicht sicher auszuschließen.

Okamoto und Mitarbeiter fanden in einer vergleichenden Studie, daß bei klinisch bekanntem Hepatokarzinom mit der Überwanderungselektrophorese nur 80%, mit dem HA-Test nur 92% und mit dem RIA dagegen 96% der Patienten mit gesichertem primären Leberzellkarzinom erhöhte AFP-Werte hatten (41). Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß ein wirklicher Normbereich nur mit dem RIA und EIA erfaßt werden kann; bei den übrigen Methoden ist ein negativer Befund lediglich ein Wert, der unterhalb der Nachweisgrenze der Methode liegt. Das bedeutet, daß Patienten mit AFP-Werten unter der Nachweisgrenze der Methoden falsch negative Ergebnisse zeigen.

Ähnliche Ergebnisse fanden Kawai und Mitarbeiter (20). Mit der Elektroimmundiffusion waren die AFP-Werte in 79% der Fälle von primärem Leberzellkarzinom, mit dem RIA in 94% der Fälle und mit dem HA-Test in 100% der Fälle erhöht.
Michaelis et al. hatte bei Patienten mit gesichertem primärem Leberzellkarzinom in 73,3% der Fälle mit Immundiffusion positive Ergebnisse und in 80,7% der Fälle mit der Überwanderungselektrophorese (35). Chan und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom erhöhte AFP-Werte in 56,2% der Fälle mit Immundiffusion, in 71,9% mit Gegenstromelektrophorese (CIE) und in 78,7% mit dem RIA (8).

Schwer zu erklären ist, daß Lehmann bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom mit der passiven Hämagglutination und mit RIA in 95 - 100% der Fälle erhöhte AFP-Werte fand (28), da der HA-Test Patienten mit Werten unter 100 ng/ml nicht erfassen kann.

Andererseits steigt mit der Empfindlichkeit des Tests die Zahl der Patienten mit falsch positiven Werten. In der Literatur sind zahlreiche Krankheiten aufgeführt, bei denen relativ häufig geringe AFP-Erhöhungen auftreten (Tab. 2). Meist liegen die AFP-Werte bei diesen Krankheiten allerdings wesentlich niedriger als beim primären Leberzellkarzinom (15) (20) (28). Grob et al. schreibt, daß Werte über 300 IU/ml (≙ 510 ng/ml) auf ein Hepatom hindeuten, während Werte über 1 500 IU/ml (≙ 2 550 ng/ml) praktisch der Beweis für ein solches oder einen Keimzelltumor sind (15).

Es ist aber gesichert, daß in dem Bereich unter 100 ng/ml auch primäre Leberzellkarzinome, aber auch andere Leberkrankheiten und andere Tumoren liegen (15)(17) (32)(33)(35), so daß die Spezifität in diesem Bereich mit den neuen Methoden gering ist. Neben physikalischen Untersuchungsmethoden können hier Verlaufskontrollen differentialdiagnostische Bedeutung haben.

Bei Patienten mit akuter Virushepatitis kommt es nur vorübergehend zu Erhöhungen des AFP-Wertes. Der höchste AFP-Wert wird 5 - 21 Tage nach dem Maximum des Transaminasenanstiegs erreicht und fällt danach wieder ab (25)(53), um in einigen Fällen ein zweites Mal anzusteigen, und zwar 6 - 8 Wochen nach dem höchsten Transaminasenanstieg (15). Ebenso gibt es einen transitorischen AFP-Anstieg bei fulminanter Hepatitis und auch bei Leberzirrhosen (11)(31), ohne daß dies stets ein Hinweis auf ein sich entwickelndes Leberkarzinom ist (31). Hier bringt eine Verlaufskontrolle des AFP-Wertes diagnostische Klarheit.

Nach Wegener und Mitarbeiter (53) ist bei Patienten mit Leberzirrhose das Auftreten eines Leberzellkarzinoms von

Tab. 2: Krankheiten, bei denen erhöhte AFP-Werte vorkommen können.

Nicht maligne Erkrankungen
Leberzirrhose
akute Virushepatitis
chron. aktive Hepatitis
chron. persistierende Hepatitis
neonatale Hyperbilirubinämie
hereditäre Tyrosinämie
Ataxia teleangiectasia

Maligne Erkrankungen
primäres Leberzellkarzinom
Keimzelltumoren
Pankreaskarzinom
Magenkarzinom
Kolonkarzinom
Ösophaguskarzinom
Bronchialkarzinom
Gallenblasenkarzinom
Mammakarzinom
Prostatakarzinom

(2) (3) (4)(5)(6)(9)(10)(11)(12)(13)(15)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(25)(29)(34)(35)(36)(37)(39)(41)(42)(46)(48)(49)(50)(52)(55)

einem ausgeprägten AFP-Anstieg begleitet, der jedoch nicht linear verläuft und dem eine relativ lange Periode mit nur sehr leicht oder gar nicht erhöhten Werten vorausgeht. Diese leicht erhöhten Werte können überhaupt nur mit empfindlichen Methoden nachgewiesen werden.

Während die Methoden der Gegenstromelektrophorese und der Immundiffusion kaum mehr verwendet werden, stehen

heute der HA-Test, der RIA und der EIA zur Auswahl. Auf die geringe Empfindlichkeit des HA-Tests wurde bereits hingewiesen.

Vorliegende Studie soll dazu dienen, die diagnostische Wertigkeit der drei heute wichtigsten Verfahren zur AFP-Messung zu prüfen und zu klären, ob der relativ hohe Arbeitsaufwand im EIA gegenüber dem einfach und schnell durchzuführenden HA-Test gerechtfertigt ist.

II Methodik

1. Patientengut und Methoden

Bei 485 stationär behandelten Patienten eines Großkrankenhauses wurde AFP im Serum gemessen. Die Untersuchung wurde bei allen Patienten der gastroenterologischen Abteilung durchgeführt, die während eines Zeitraums von fünf Monaten zur Aufnahme gelangten.

Es handelte sich überwiegend um Patienten mit Krankheiten der Leber, des Pankreas und des Magen-Darm-Traktes, aber auch um Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, Stoffwechselerkrankungen, hämatologischen Krankheiten und Tumoren verschiedener Lokalisation.

Bei 169 Patienten wurde ein Hämagglutinationstest (FP Test, Dr. Molter Heidelberg) und ein Enzymimmuno - assay (Enzygnost-AFP, Behringwerke Marburg), bei weiteren 53 wurde ein Hämagglutinationstest (FP Test, Dr. Molter Heidelberg) und zwei Enzymimmunoassays (Enzymun-Test AFP, Boehringer Mannheim und Enzygnost-AFP, Behringwerke Marburg) durchgeführt. Bei 25 Patienten wurden nur die beiden Enzymimmunoassays verglichen, bei 238 Patienten nur ein Enzymimmunoassay (Enzymun-Test AFP , Boehringer Mannheim) durchgeführt.

Bei mehreren Patienten wurden neben den AFP-Bestimmungen auch andere Laborparameter untersucht, und zwar bei 40 Patienten IgG, IgA, IgM und bei 30 Patienten der Rheumafaktor.

Die Seren wurden am Tage der Entnahme untersucht o - der (bei Lagerung im Kühlschrank) bis zu drei Tagen später tiefgefroren bei $-20^{\circ}C$ und am Untersuchungstag aufgetaut.

2. Beschreibung der einzelnen Methoden

a) Enzymun-Test AFP (Boehringer Mannheim)

Dieser Test arbeitet nach Herstellerangaben nach dem Elisa-Prinzip (Elisa = enzyme linked immunosorbent assay). Dabei wird das AFP der Probe an die vom Schaf stammenden AFP-Antikörper gebunden, mit denen das Teströhrchen beschichtet ist. Da andere Antigen-Determinanten des AFP noch frei sind, werden jetzt POD-konjugierte Antikörper hinzugegeben. Es bilden sich sog. Sandwich-AFP-POD-Komplexe, deren Menge dem AFP-Gehalt der Probe proportional ist. Nach Entfernen des nicht benötigten POD-Konjugats wird H_2O_2 und Chromogen (ABTS^R) als Substrat zugegeben. Die durch die Aktivität der POD hervorgerufene Farbänderung wird nach vorgegebener Zeit im Photometer gemessen (Wellenlänge 405 nm, 578 nm oder 435 nm).

Die Bezugskurve wird aus den im Testpack vorhandenen Standardlösungen aufgestellt. Ebenso wird das in der Packung enthaltene Kontrollserum zur Qualitätskontrolle eingesetzt.

b) Enzygnost-AFP (Behringwerke Marburg)

Das Prinzip dieses Tests ist nach Herstellerangaben dasselbe wie oben beschrieben. Als Substrat dient H_2O_2 und Chromogen. Ihre Umsetzung wird nach vorgegebener Zeit durch die Zugabe verdünnter Schwefelsäure gestoppt. Die Farbintensität, die der AFP-Konzentration entspricht, wird im Photometer bei 492 nm gemessen.
Mit Hilfe der im Test enthaltenen Standardseren erstellt man die Bezugskurve. Zur Qualitätskontrolle wird das

ebenfalls mitgelieferte Kontrollserum eingesetzt.

Alle Proben und Standardlösungen werden vor der Testdurchführung mit Inkubationsmedium verdünnt.

In diesem Test ist das Chromogen o-Phenylendiamindihydrochlorid, während im Enzymun-Test AFP ABTS^{R} als Chromogen eingesetzt wird.

c) FP Test (Dr. Molter Heidelberg)

Dieser Test beruht auf dem Prinzip der Hämagglutination. Die zu untersuchenden Seren werden verdünnt und mit Schaferythrozyten vermischt, die anti-AFP-beladen sind. Haben die Seren eine AFP-Konzentration im Normalbereich (im unverdünnten Serum bis 10 ng/ml vom Hersteller angegeben), sedimentieren die Erythrozyten unter Bildung eines scharfen Rings; ist die AFP-Konzentration erhöht, kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die als Agglutination in Form eines homogenen Bodensatzes zu erkennen ist.

Wird durch Agglutination ein erhöhter AFP-Wert angezeigt, stellt man eine Verdünnungsreihe des Serums her. Aus der letzten Verdünnungsstufe mit Agglutination läßt sich die AFP-Konzentration schätzen.

Die Schätzung beruht darauf, daß bei einem negativen Testergebnis bei der untersten Verdünnungsstufe der Wert im Normbereich liegt. Legt man einen Normbereich von 10 ng/ml zugrunde, so entspricht ein negatives Ergebnis unter Berücksichtigung der Verdünnung einem Wert von 100 ng/ml. Positive Ergebnisse ergeben der jeweiligen Verdünnungsstufe entsprechende Werte.

Die Mittelwerte und die $\pm$3s-Bereiche stimmen aber nicht überein (nach Herstellerangaben: Enzygnost-AFP $\bar{x}$ = 1,9 IU/ml, 3s = 3,3 IU/ml; Enzymun-Test AFP $\bar{x}$ = 2,4 IU/ml, 3s = 4,5 IU/ml). Die obere Grenze des Referenzbereiches liegt daher im Enzygnost-AFP bei 5,2 IU/ml ($\triangleq$ 8,8 ng/ml) und im Enzymun-Test AFP bei 6,9 IU/ml ($\triangleq$ 11,7 ng/ml).

Da aber in der Literatur bei Gesunden allgemein Werte bis 10 ng/ml (43) und sogar darüber hinaus bis zu höchstens 25 ng/ml angegeben werden (7)(15)(40)(45)(47)(51), ist die Differenz der beiden Herstellerkollektive vermutlich auf die geringe Zahl der Probanden zurückzuführen.

Bei der Auswertung wurde ein Referenzbereich bis 10 ng/ml zugrundegelegt.

III Ergebnisse

1. Gesamtzahl der pathologischen Ergebnisse mit drei AFP-Bestimmungsmethoden

In der ersten Auswertung wurde ermittelt, wieviele pathologische Ergebnisse mit den angewandten Methoden der AFP-Bestimmung erhalten wurden. Dabei muß berücksichtigt werden, daß mit dem HA-Test nur Titerstufen ermittelt werden können. Vom Hersteller wird angegeben, daß eine negative erste Titerstufe von 1:10 AFP-Werten unter ~100 ng/ml entspricht. In dieser Untersuchungsreihe sind die Werte des HA-Tests nicht in Titerstufen, sondern in geschätzten Einheiten mit der Dimension ng/ml angegeben, um eine bessere Vergleichbarkeit mit dem EIA zu ermöglichen. Die unterste Titerstufe des HA-Tests 1:10 entspricht einem Wert von ~ 100 ng/ml und umfaßt demnach Werte, die im EIA bereits pathologisch sind.

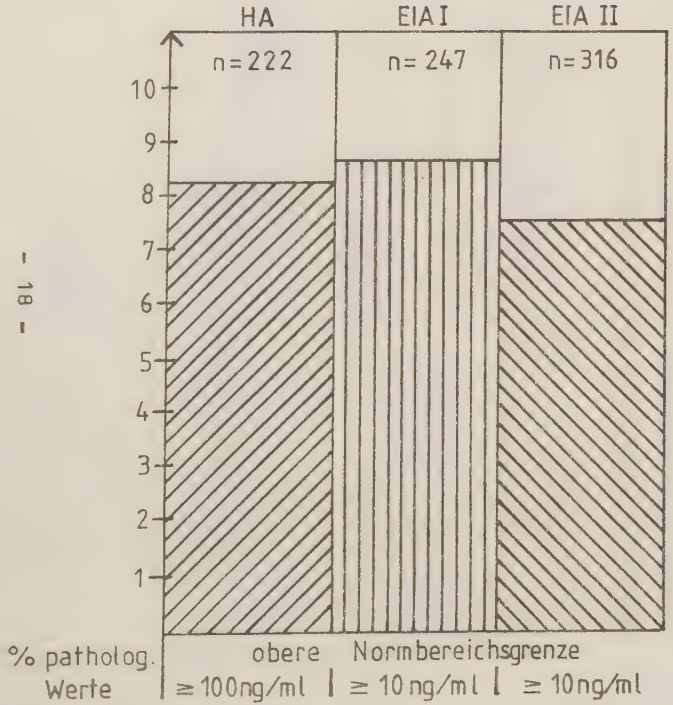
Vergleicht man die Zahl der Werte oberhalb des Normbereichs für die jeweilige Methode, so liegt diese Zahl für die drei Methoden fast gleich (8,2 % für den HA-Test, 8,6 % und 7,5% für die EIA) (Abb.1).

Andere Ergebnisse erhält man, wenn man für alle drei Methoden die Zahl der Werte berechnet, die über 100 ng/ml liegen (Abb.2). Über 100 ng/ml liegen mit dem HA-Test 8,2 % der Ergebnisse, mit den beiden EIA 3,7 %, bzw. 1,25 % der Ergebnisse.
Diese Tatsache erregt den Verdacht, daß der HA-Test weniger spezifisch ist als der EIA.

Um die Spezifität der drei Methoden zu prüfen, wurden die Patienten in Krankheitsgruppen geordnet. Die Ergebnisse werden nachstehend beschrieben.

ABBILDUNG 1

Zahl der AFP-Werte oberhalb des methodenspezifischen Normbereichs für drei Methoden in % der gesamten Meßwerte



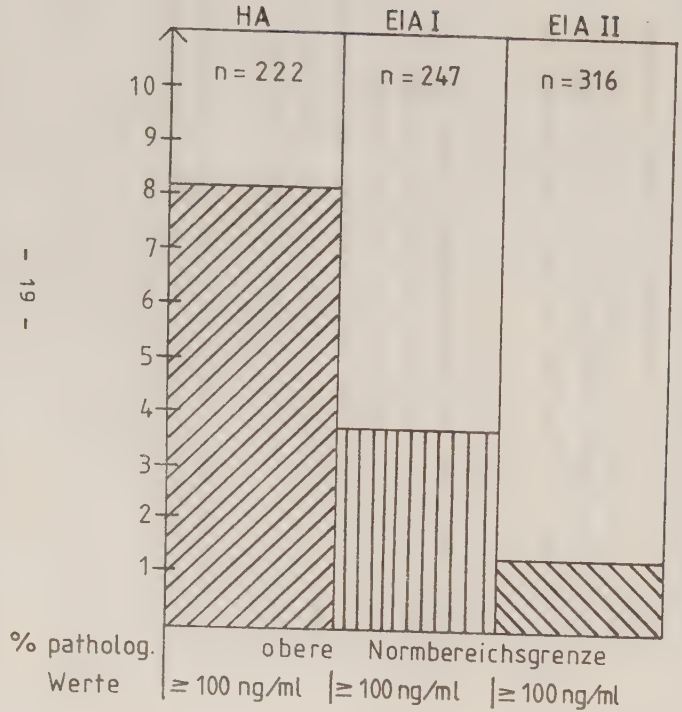
HA = Hämagglutinationstest (FP Test, Dr. Molter Heidelberg)

EIA I = Enzymimmunoassay (Enzygnost-AFP, Behringwerke Marburg)

EIA II = Enzymimmunoassay (Enzymun-Test AFP, Boehringer Mannheim)

ABBILDUNG 2

Zahl der AFP-Werte oberhalb 100 ng/ml (=untere Meßbereichsgrenze des Hämagglutinationstests) für drei Methoden in % der gesamten Meßwerte



HA = Hämagglutinationstest (FP Test, Dr. Molter Heidelberg)
EIA I = Enzymimmunoassay (Enzygnost-AFP, Behringwerke Marburg)
EIA II = Enzymimmunoassay (Enzymun-Test AFP, Boehringer Mannheim)

2. Pathologische Ergebnisse in verschiedenen Krankheitsgruppen

a) Primäres Leberzellkarzinom

Im gesamten Kollektiv von 488 Patienten fand sich nur ein primäres Leberzellkarzinom (Tab. 3). Dies gibt eine Häufigkeit von 0,2 %.
Dieses Karzinom, das sich auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt hatte, war bereits in die Lebervenen eingebrochen. Die Patientin kam im Krankenhaus ad exitum. Der am letzten Tag gemessene AFP-Wert war 400 ng/ml mit dem HA-Test und 219 ng/ml mit dem EIA I (EIA I = Enzygnost-AFP).

b) Leberzirrhose

In der Gruppe der Leberzirrhosen fiel die hohe Anzahl von pathologischen Werten im HA-Test auf. Unter Berücksichtigung der methodenspezifischen Normbereichsgrenzen hatten elf von 30 Patienten Titerstufen über 1 : 10, d.h. Werte über ~ 100 ng/ml. Im EIA I waren dagegen nur drei von 30 Werten im pathologischen Bereich über 10 ng/ml.

Legt man die Normbereichsgrenze auch für den EIA entsprechend der des HA-Tests auf 100 ng/ml fest, so sind im EIA I nur mehr zwei von 30 AFP-Werten im pathologischen Bereich (Tab. 4), da einer der Patienten einen Wert von unter 100 ng/ml hatte. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im EIA II (EIA II = Enzymun-Test AFP).

Dagegen hatten einige Patienten mit Leberzirrhosen nur im HA-Test erhöhte Werte. Wie aus Tab. 5 hervorgeht,

Tab. 3: AFP-Werte bei verschiedenen Krankheitsgruppen unterhalb und oberhalb der methodenspezifischen Normbereichsgrenze für drei Bestimmungsmethoden.

DIAGNOSE	HA			EIA I			EIA II		
	n	AFP * <-100 ng/ml	AFP ** ≥-100 ng/ml	n	AFP <10 ng/ml	AFP ≥10 ng/ml	n	AFP <10 ng/ml	AFP ≥10 ng/ml
primäres Leberzellkarzinom	1		1	1		1	*** -	-	-
Leberzirrhose	30	19	11	30	27	3	21	17	4
akute Virushepatitis	5	4	1	6	2	4	8	5	3
chronische Hepatitis	7	7		8	8		4	4	
andere Leberkrankheiten (Fettleber, Stauungsleber, toxische Hepatitis)	7	7		10	9	1	16	15	1
Neoplasmen bei denen lt. Literatur AFP-Erhöhungen häufiger vorkommen (siehe Tab. 2)	27	22	5	29	23	6	38	35	3
andere Neoplasmen	20	20		22	22		26	25	1
Krankheiten des Verdauungstrakts	38	38		41	40	1	69	66	3
Diabetes mellitus	19	19		21	20	1	32	32	
sonstige Krankheiten	68	68		79	75	4	109	102	7

* Titerstufe 1:10 entspricht Werten < -100 ng/ml

** Titerstufen >1:10 entsprechen Werten >-100 ng/ml

*** wurde bei diesem Patienten nicht durchgeführt

Tab. 4: AFP-Werte bei verschiedenen Krankheitsgruppen unterhalb und oberhalb des Grenzwertes von 100 ng/ml für drei Bestimmungsmethoden

DIAGNOSE	HA			EIA I			EIA II		
	n	AFP * <-100 ng/ml	AFP ** ≥-100 ng/ml	n	AFP <100 ng/ml	AFP ≥100 ng/ml	n	AFP <100 ng/ml	AFP ≥100 ng/ml
primäres Leberzellkarzinom	1		1	1		1	- ***	-	-
Leberzirrhose	30	19	11	30	28	2	21	21	
akute Virushepatitis	5	4	1	6	4	2	8	6	2
chronische Hepatitis	7	7		8	8		4	4	
andere Leberkrankheiten (Fettleber, Stauungsleber, toxische Hepatitis)	7	7		10	10		16	16	
Neoplasmen, bei denen lt. Literatur AFP-Erhöhungen häufiger vorkommen (siehe Tab. 2)	27	22	5	29	25	4	40	39	1
andere Neoplasmen	20	20		22	22		26	26	
Krankheiten des Verdauungstrakts	38	38		41	41		69	68	1
Diabetes mellitus	19	19		21	21		32	32	
sonstige Krankheiten	68	68		79	79		109	109	

* Titerstufe 1:10 entspricht Werten < -100 ng/ml

** Titerstufen > 1:10 entsprechen Werten > -100 ng/ml

*** wurde bei diesem Patienten nicht durchgeführt

zeigte von den elf Patienten, die im HA-Test erhöht waren, nur einer die Titerstufe 1 : 10, die übrigen die Titerstufen 1 : 20, 1 : 40 und darüber. Geht man davon aus, daß entsprechend den Angaben des Herstellers eine Korrelation zwischen Titerstufen und Werten in ng besteht, so würden im HA-Test einer von ihnen bei 100 ng/ml, drei bei ~200 ng/ml und sieben bei ~400 ng/ml und höher liegen. Bei acht dieser Patienten, bei denen der HA-Test Titerstufen von 1 : 10 bis über 1 : 40 ergab, wurden im EIA normale Werte gemessen (Tab. 6).

Nur bei drei Patienten waren die Werte mit beiden Methoden erhöht. Dabei waren die Werte im EIA I nur gering erhöht (229,5 ng/ml; 187,0 ng/ml; 49,4 ng/ml).

c) akute Virushepatitis

Bei akuter Virushepatitis ergab die Gesamtauswertung vier von sechs, bzw. drei von acht erhöhte Werte im EIA, dagegen einen von fünf mit dem HA-Test (Tab. 3).
Bei den fünf Patienten, bei denen alle drei Methoden angewendet wurden, zeigten zwei im EIA gering erhöhte Werte unter 100 ng/ml, einer von ihnen nur im EIA I. Im HA-Test lagen bei diesen beiden Patienten die Werte im Normalbereich (Tab. 6).

Ein Patient lag im HA-Test mit einer Titerstufe von 1 : 10 (d.h. ~ 100 ng/ml) im pathologischen Bereich, in den EIA waren die AFP-Werte ebenfalls über 100 ng/ml erhöht, nämlich 105,4 bzw. 102,0 ng/ml (Tab. 6).

Tab. 5: AFP-Werte bei verschiedenen Krankheitsgruppen aufgeteilt in verschiedene Meßbereiche mit drei Bestimmungsmethoden

	DIAGNOSE	n		<-100ng/ml	-100ng/ml	-200ng/ml	≥400ng/ml
HA	prim. Leberzellkarzinom	1					1
	Leberzirrhose	30		19	1	3	7
	akute Virushepatitis	5		4	1		
	chronische Hepatitis	7		7			
	andere Leberkrankheiten	7		7			
	Neoplasmen *	27		22		2	3
	andere Neoplasmen	20		20			
	Krankheiten d. Verdauungstrakts	38		38			
	Diabetes mellitus	19		19			
	sonstige Krankheiten	68		68			

	DIAGNOSE	n	< 10 ng/ml	10-99ng/ml	100-199 ng/ml	200-399ng/ml	≥ 400ng/ml
EIA I	prim. Leberzellkarzinom	1				1	
	Leberzirrhose	30	27	1	1	1	
	akute Virushepatitis	6	2	2	2		
	chronische Hepatitis	8	8				
	andere Leberkrankheiten	10	8	2			
	Neoplasmen *	29	23	2	1	1	2
	andere Neoplasmen	22	22				
	Krankheiten d. Verdauungstrakts	41	40	1			
	Diabetes mellitus	21	20	1			
	sonstige Krankheiten	79	75	4			

	DIAGNOSE	n	< 10ng/ml	10-99ng/ml	100-199 ng/ml	200-399ng/ml	≥ 400ng/ml
EIA II	prim. Leberzellkarzinom	0					
	Leberzirrhose	21	17	4			
	akute Virushepatitis	8	5	1	1	1	
	chronische Hepatitis	4	3	1			
	andere Leberkrankheiten	16	14	2			
	Neoplasmen *	40	37	2	1		
	andere Neoplasmen	17	15	2			
	Krankheiten d. Verdauungstrakts	69	66	2	1		
	Diabetes mellitus	32	32				
	sonstige Krankheiten	109	102	7			

* Neoplasmen, bei denen der Literatur zufolge AFP-Erhöhungen vorkommen konnen

Tab. 6: AFP-Werte aus verschiedenen Krankheitsgruppen mit zwei bzw. drei Bestimmungsmethoden.

DIAGNOSE	Patient	HA in ng/ml	EIAI in ng/ml	EIAII in ng/ml
LEBERZIRRHOSE	1	1 600	4,6	
	2	800	49,4	
	3	400	187,0	
	4	400	7,1	
	5	400	5,4	
	6	400	2,9	
	7	400	1,2	
	8	200	229,5	
	9	200	5,1	5,1
	10	200	4,3	
	11	100	6,8	5,5
	12	<100	5,4	
	13	<100	5,3	
	14	<100	2,0	
	15	<100	9,4	
	16	<100	2,9	
	17	<100	4,6	
	18	<100	2,6	
	19	<100	4,1	
	20	<100	5,3	
	21	<100	5,1	3,0
	22	<100	4,1	2,6
	23	<100	6,8	10,2
	24	<100	5,1	1,7
	25	<100	7,6	8,9
	26	<100	8,7	4,3
	27	<100	5,1	1,7
	28	<100	4,6	10,2
	29	<100	2,6	4,3

DIAGNOSE	Patient	HA in ng/ml	EIAI in ng/ml	EIAII in ng/ml
akute Virushepat.	30		179,9	229,5
	31	100	102,0	105,4
	32	<100	96,9	42,5
	33	<100	6,0	1,7
	34	<100	13,2	8,5
	35	<100	6,3	6,8
chronische Hepatitis	36	<100	4,9	
	37	<100	1,7	
	38	<100	3,4	
	39	<100	4,9	
	40	<100	3,7	
	41	<100	5,1	2,6
	42	<100	7,1	6,8
	43		6,8	10,2
andere Leberkrankheiten (Fettleber, Stauungsleber, toxische Hepatitis)	44	<100	3,1	
	45	<100	9,9	
	46	<100	1,5	
	47	<100	10,2	
	48	<100	35,7	39,1
	49	<100	6,0	2,6
	50	<100	1,4	2,6
	51		3,2	4,3
	52		6,6	4,3
	53		6,1	7,7

d) chronische Hepatitis und sonstige Leberkrankheiten

Bei chronischer Hepatitis, Fettleber, Stauungsleber und toxischer Hepatitis war im HA-Test kein erhöhter Wert nachzuweisen, mit den beiden EIA war ein Patient mit Werten von 39,1 bzw. 35,7 ng/ml gering erhöht. Im HA-Test lag der Wert desselben Patienten unter der Titerstufe 1 : 10, d.h. unter ~100 ng/ml (Tab. 6).

e) Neoplasmen

In der Gruppe der Neoplasmen wurden diejenigen zusammengefaßt, bei denen nach Literaturberichten erhöhte AFP-Werte relativ häufig beobachtet werden (Tab. 2). Dazu gehören Keimzelltumoren, Neoplasmen des Pankreas, des Magens, des Darms, des Ösophagus, der Gallenblase, der Mamma, der Prostata und Bronchialkarzinome.

Bei drei Patienten ergaben sowohl der EIA als auch der HA-Test pathologische Werte; bei einem dieser Patienten zeigte der HA-Test einen sehr hohen Wert (6 400 ng/ml), doch lag der EIA I noch wesentlich höher (9 134 ng/ml).

Bei zwei weiteren Patienten war nur der HA-Test erhöht. Zwei andere Patienten, die im EIA Werte zwischen 10 und 100 ng/ml hatten, waren im HA-Test normal.
Von drei weiteren Patienten, die im EIA erhöhte Werte zeigten, liegt leider kein Vergleichswert des HA-Tests vor.

Bei den anderen Neoplasmen, bei denen Literaturberichten zufolge keine erhöhten AFP-Werte vorkommen sollen, war im HA-Test und im EIA I kein Wert pathologisch, aber im EIA II einer von 26 (Tab. 3).

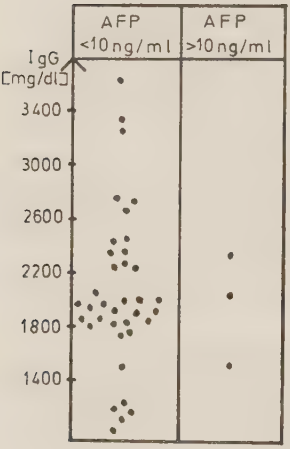
Ebenso waren bei den übrigen Krankheitsbildern nur vereinzelt pathologische Werte im niedrigen Bereich in den EIA zu beobachten, im HA-Test gab es keinen pathologischen Wert (Tab. 3).

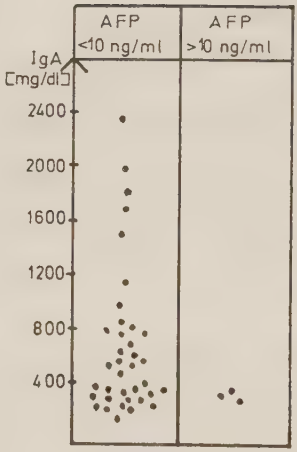
f) AFP und sonstige Laborparameter

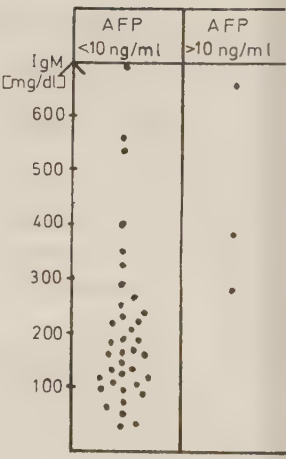
Es fiel auf, daß bei Leberzirrhose AFP-Werte allein im HA-Test erhöht sind. Dieses Phänomen zeigte sich sonst nur noch zweimal, nämlich bei einem Patienten mit Prostatakarzinom und einer Patientin mit einem Karzinom der Mamma.
Es war denkbar, daß im Test eine Kreuzreaktion zwischen AFP und sonstigen Proteinen stattfindet. Geprüft wurden Rheumafaktor (RF) und Immunglobuline (IgG, IgA, IgM), ohne daß sich ein Zusammenhang zwischen diesen und den AFP-Werten ergeben hat (Abb. 3a,b,c).

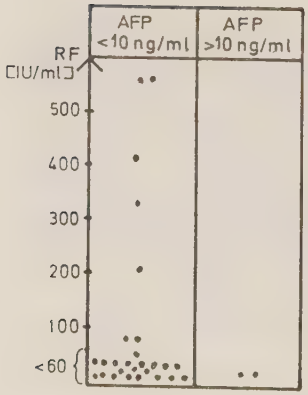
Ordnet man die AFP-Werte den anderen Parametern (IgG, IgA, IgM, RF) zu, so sieht man, daß sich AFP-Werte im Normalbereich bei Immunglobulinkonzentrationen verschiedener Höhe finden, ebenso sind erhöhte AFP-Werte bei verschieden hohen Proteinkonzentrationen nachweisbar. Auch bei RF-Werten von <60 bis >500 IU/ml finden sich normale AFP-Werte. Die wenigen untersuchten Seren mit erhöhten AFP-Werten zeigten niedrige Konzentrationen an RF. Diese Relationen waren mit allen AFP-Bestimmungsmethoden in gleicher Weise vorhanden.

ABBILDUNG 3a



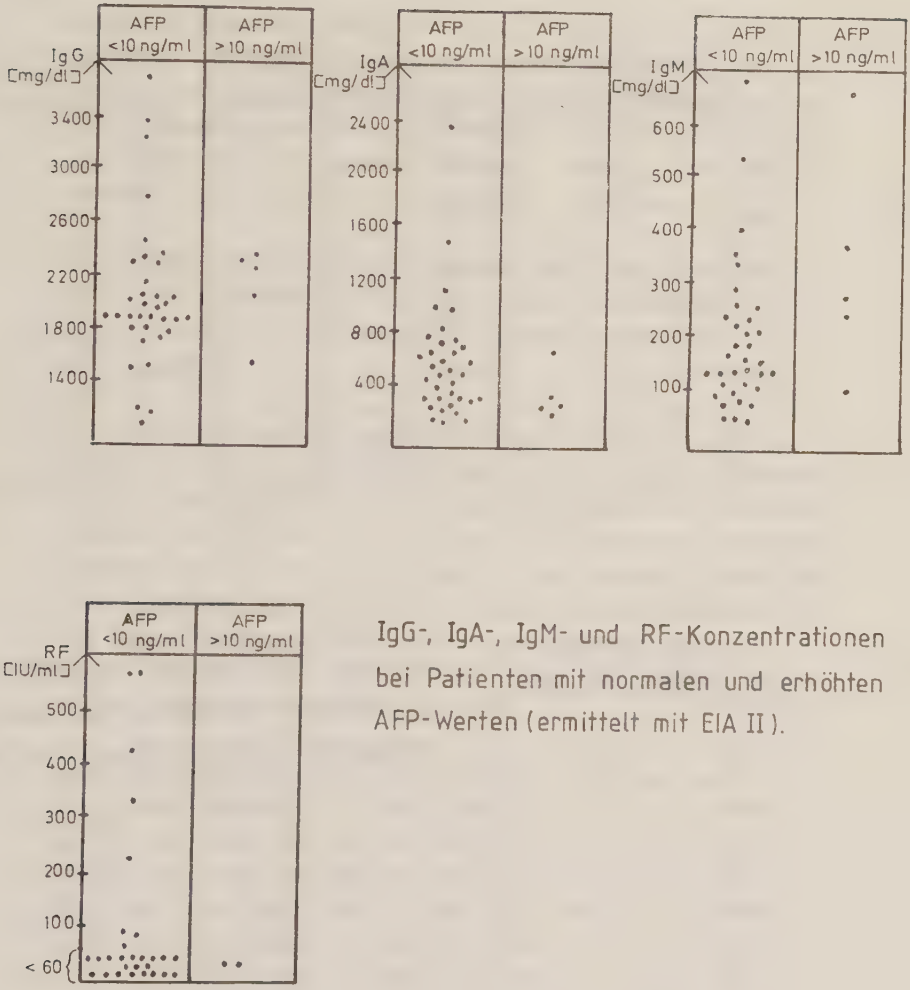






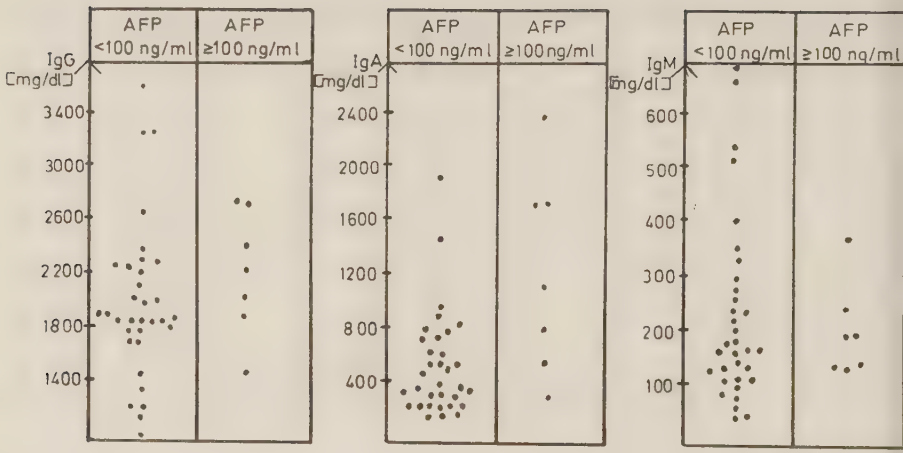
IgG-, IgA-, IgM- und RF-Konzentrationen bei Patienten mit normalen und erhöhten AFP-Werten (ermittelt mit EIA I).

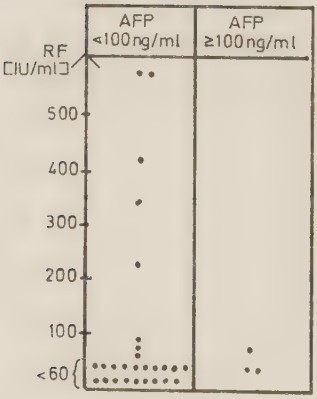
ABBILDUNG 3b



IgG-, IgA-, IgM- und RF-Konzentrationen bei Patienten mit normalen und erhöhten AFP-Werten (ermittelt mit EIA II).

ABBILDUNG 3c





IgG-, IgA-, IgM- und RF-Konzentrationen bei Patienten mit normalen und erhöhten AFP-Werten (ermittelt mit dem HA-Test).

IV Diskussion

Bisher fehlten Methoden, die es ermöglichten, AFP empfindlich und spezifisch ohne Radionukleide in jedem Laboratorium zu bestimmen. Erst durch die Entwicklung des EIA wurde es jedem Laboratorium möglich, AFP ohne Anwendung von Isotopen nachzuweisen mit einer unteren Nachweisgrenze, die auch den Normbereich umfaßt.

Ergebnisse aus der Literatur über Häufigkeit des Vorkommens des primären Leberzellkarzinoms wurden meist mit älteren, weniger empfindlichen Methoden gewonnen (1)(23)(35)(38)(43).

In einem nicht selektierten gastroenterologischen Krankengut wurde von Weiss und Mitarbeiter durch routinemäßige AFP-Bestimmung mit der Überwanderungselektrophorese die Häufigkeit des primären Leberzellkarzinoms festgestellt. In einer Risikogruppe, in der Leberzirrhosen und Patienten mit szintigraphisch nachgewiesenen Defekten in der Leber zusammengefaßt wurden, wurde ein primäres Leberzellkarzinom in 18,9 % der Fälle gefunden, in der Kontrollgruppe nur in 0,17 % (54).

Wenn man davon ausgeht, daß AFP für die Diagnostik dieses schwer erkennbaren Malignoms als Screening-Methode gilt, so müßte bei Einsatz empfindlicherer Methoden der Prozentsatz der mit der AFP-Bestimmung erfaßten primären Leberzellkarzinome höher liegen als mit früheren Methoden. Gleichzeitig ist aber zu erwarten, daß die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse steigt.

Dies darf nicht dazu führen, weniger empfindliche Methoden anzuwenden. Falsch positive Werte können durch Folgeuntersuchungen als falsch positiv erkannt werden. Eine

gewisse Anzahl richtig positiver Werte würde aber mit weniger empfindlichen Methoden entfallen.

Das primäre Leberzellkarzinom zeigt zwar häufig, aber nicht regelmäßig exzessiv hohe Werte, nämlich bis zu mehreren mg/ml (33) (40), die an der Diagnose keinen Zweifel lassen. Oft liegen aber zu Beginn der Tumorerkrankung gering oder gar nicht erhöhte Werte auf dem Boden einer Leberzirrhose vor. Diese steigen langsam an oder bleiben kontinuierlich mäßig hoch (31).

Ziel der Untersuchung war, mit dem EIA Erfahrungen über Sensibilität und Sensitivität dieser Methode im Vergleich mit dem HA-Test zu gewinnen.
Zunächst sollte durch Vergleichsuntersuchungen geprüft werden, ob die beiden neuen Methoden des EIA Übereinstimmung untereinander und Übereinstimmung mit dem HA-Test zeigen. Dann wurde die Inzidenz des primären Leberzellkarzinoms mit zwei EIA und mit dem HA-Test in einem besonderen, nicht selektierten Krankengut (Patienten einer gastroenterologischen Abteilung) geprüft.

Die Untersuchungsserie zeigte als erstes auffälliges Ergebnis, daß vor allem bei Leberzirrhosen der HA-Test teilweise sehr hohe Werte aufweist, während der EIA Werte im Normbereich ergibt. Dies spricht dafür, daß unspezifische Störeinflüsse den HA-Test bei Leberzirrhose beeinflussen. Solche Störfaktoren hat auch Hirai schon erwähnt (16). Da das Phänomen bei anderen Leberkrankheiten nicht auftritt und nur zweimal bei Patienten mit Neoplasma (Mamma und Prostata), scheint es, daß es durch Proteine, die sich im Serum der Patienten befinden, erzeugt wird. Bei der Leberzirrhose kamen Immunglobuline und Rheumafaktor infrage. In diesem Fall mußte das Serum dieser Patienten diese Proteine in besonders hoher Kon-

zentration enthalten. Dies war nicht der Fall.

Einen möglichen Einfluß des Rheumafaktors auf den HA-Test hat auch Okamoto et al. untersucht, konnte einen solchen aber nicht nachweisen (41). Die Herkunft dieser unspezifischen Reaktion ist demnach nicht zu klären.

Im EIA entfällt eine Anzahl falsch positiver Ergebnisse bei Leberzirrhose, die mit dem HA-Test gefunden werden. Dadurch vereinfacht sich die Differentialdiagnose bei der Leberzirrhose, die hinsichtlich des Nachweises des primären Leberzellkarzinoms besonders schwierig ist.

Das Hepatom entwickelt sich im Verlauf der Krankheit ohne typische klinische Zeichen und führt zu subjektiv uncharakteristischen Beschwerden (27). Das Leberzellkarzinom kann aufgrund erhöhter AFP-Werte im Screening gefunden werden. Da aber auch bei benignen Zirrhosen AFP erhöht sein kann, ist die Diagnose besonders schwierig. Nach Lehmann und Wegener (28)(31) ist ein Auftreten eines Hepatoms (wenn im Anfangsstadium überhaupt möglich) nur durch fortlaufende, in kurzen Abständen durchgeführte AFP-Kontrollen zu erkennen. Da sich gezeigt hat, daß ein großer Teil der im HA-Test gefundenen erhöhten Werte unspezifisch ist, entfällt ein Teil dieser Problemfälle.

Bei allen übrigen Krankheitsgruppen finden sich leicht bis mäßig erhöhte AFP-Werte, die Anlaß zu Folgeuntersuchungen zum Ausschluß eines primären Leberzellkarzinoms geben. Dies gilt für den EIA wie für den HA-Test.

Setzt man im EIA - wie im HA-Test - die Nachweisgrenze auf 100 ng/ml herauf, so entfallen einige Werte, die unter 100 ng/ml liegen. Da lt. Literatur Leberzellkarzinome relativ häufig im Bereich unter 100 ng/ml liegen (15)

(17)(29)(32), wäre aber die Erfassung dieser Hepatome mit dem HA-Test unvollständig.

Zum Zweck einer sicheren Erfassung des primären Leberzellkarzinoms ist der EIA zu empfehlen. Dagegen würde sich der einfach durchzuführende HA-Test für ambulante Screening-Untersuchungen eignen, da mit ihm die überwiegende Zahl der primären Leberzellkarzinome erfaßt werden kann. Pathologische Werte müssen auf jeden Fall mit dem EIA kontrolliert werden.

V Literaturverzeichnis

1) Abelev, G. I.
Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors
Advances in Cancer Research 14, 295 (1971)

2) Akai, S., K. Kato
Serum alpha-fetoprotein-positive stomach cancer
Gann. 14,148 (1973)

3) Akeyama, T., T. Koyama, T. Yamada
Alpha-fetoprotein in acute viral hepatitis
New Engl. J. Med. 287, 989 (1972)

4) Alpert, M., J. Uriel, B. de Nechaud
Alpha 1-fetoglobulin in the diagnosis of hepatoma
New Engl. J. Med. 278, 984 (1968)

5) Belanger, L., J. Larochelle, M. Belanger, L. Prive
Initial attempt to develop an AFP gene regulation analysis system
Proceeding on the 5th Meeting of IRGCP , Copenhagen 1977

6) Bloomer,J. R., T. A. Waldmann, K. R. MyIntire, G. Klatskin
Serum alpha-fetoprotein levels in patients with nonneoplastic liver disease (24th Ann. Meeting Ann. Assoc. Study Liver Dis. Chicago, USA, 1973)
Gastroenterology 65,113(1973)

7) Brummund, W., D. A. Arvan, M. T. Mennuti, N. A. Starkovsky
Alpha-fetoprotein in the routine clinical laboratory: Evaluation of a simple radio-immunoassay and review of current concepts in its clinical application
Clinica Chimica Acta 105, 25 (1980)

8) Chan, SH., SH. Heng, SL. Yo, CJ. Oon
Comparison of various assays for detection of AFP in differentiating patients with primary hepatocellular carcinoma from controls
J. Clin. Pathol. 33, 792 (1980)

9) Dommergues, J. P., M. Odievre, D. Buffe, F. Nocton
Synthèse prolongée d'alpha-1-foeto-proteine chez deux frères atteints de tyrosinose congenitale
Arch. Franc. Ped. 29, 737 (1972)

10) Elgort, D. A., G. I. Abelev, G. T. O'Connor
Dependance of the specificity of the serologic test for primary liver cancer in different areas of the world and sensitivity of the method used for detecting alpha-fetoprotein
Int. J. Cancer 10, 331 (1972)

11) Endo, Y., M. Fujino, T. Kodama
Carcino-embryonic proteins in benign liver diseases
6. Meeting International Research Group for Carcino-embryonic Proteins, Marburg/Lahn, 1978

12) Endo, Y., K. Kanai, S. Iino, T. Oda
Clinical significance of alpha-fetoprotein with special reference to primary cancer of the liver
Gann. 14, 67 (1973)

13) Florin-Christensen, A., R. M. Arana
Alpha-1-fetoprotein and anti-alpha-1-fetoprotein in acute viral hepatitis
Brit. med. J. II, 94 (1973)

14) Ganz, M., I. Joller-Jemelka, P. Grob
Stark vermehrtes alpha-1-Fetoprotein und assoziierte Erkrankungen
Schweiz. med. Wschr. 109, 1324 (1979)

15) Grob, P., F. Dati, I. Joller-Jemelka
Diagnostische Relevanz von α-Fetoprotein in der Onkologie
Laboratoriumsblätter, 32. Jahrgang, 2, 59 (1982)

16) Hirai, H.
Grundlagenforschung zu α-Fetoprotein
Übersetzung des japanischen Artikels, erschienen in Strides of Medicine 86, 1079 (1973)

17) Hirai, H., S. Nishi
Immunologic diagnosis with cancer antigen α -Fetoprotein
Translated from the Japanese version published in the Clinic All-round 22 (11), 893 (1973)

18) Hirai, H., S. Nishi, H. Watabe
Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein
J. nucl. Med. 13, 783 (1973)

19) Ishii, M.
Radioimmunoassay of alpha-Fetoprotein
Gann. 14, 89 (1973)

20) Kawai, T., J. Matsuda
Study of haemagglutination reaction technique for determination of ∝-Fetoprotein
Translated from the Japanese version published in the Journal of Medical Technology 18, 1313 (1974)

21) Kosaka, A., Y. Yumoto
Die Anwendung des Radioimmunoassays zur Leberkrebsdiagnose
Übersetzung des japanischen Artikels, erschienen in Japanese Journal of Cancer Clinics 19, 157 (1973)

22) Lamerz, R., A. Fateh-Moghadam
Carcinofetale Antigene I Alpha-Fetoprotein
Klin. Wschr. 53, 129 (1975)

23) Lehmann, F. G.
Der Nachweis von ∝-Fetoprotein bei internen Erkrankungen - aktueller Stand des Problems
Der Internist 13, 332 (1972)

24) Lehmann, F. G., D. Lehmann, G. A. Martini
Vorträge 9. Int. Congr. Gastroenterologie, Paris, Juli 1972 und 7. Meeting E.A.S.I., Arnhem, Sept. 1972

25) Lehmann, F. G., D. Lehmann, G. A. Martini
Alpha-1-fetoprotein in liver diseases
Digestion (Basel) 6, 249 (1972)

26) Lehmann, F. G., D. Lehmann
Vergleich verschiedener Methoden zum serologischen Nachweis von ∝-Foetoprotein im Serum
Z. klin. Chem. 11, 339 (1973)

27) Lehmann, F. G.
Epidemiologie und Diagnostik des primären Leberzellkarzinoms
Internist 14, 274 (1973)

28) Lehmann, F. G.
Tumorantigene
Dtsch. med. Wschr. 99, 410 (1974)

29) Lehmann, F. G.
Serologische Tumordiagnostik
Internist 16, 214 (1975)

30) Lehmann, F. G.
Das alpha-1-Fetoprotein in der Diagnose des Hepatoms und teratogener Tumoren
Med. Lab. 30, 87 (1977)

31) Lehmann, F. G., Th. Wegener
Transient rise of AFP in liver cirrhosis and early detection of hepatoma
6. Meeting I.R.G.C.P., Marburg, Sept. 1978

32) Matsumoto, Y., A. Nakase, T. Hiei, M. Fujii
Detection of α-fetoprotein by haemagglutination reaction and its clinical significance
Translated from the Japanese version published in the Clinical Endocrinology (Tokyo), Vol.22 (9), 1051 (1974)

33) McIntire, K. R., T. A. Waldmann, C. G. Moertel, V. L. W. Go
Serum α-fetoprotein as a biochemical marker for the gastrointestinal tract
Cancer Res. 35, 991 (1975)

34) Mehlmann, D. J., B. H. Bulkley, P. H. Wiernik
Serum alpha-1-fetoglobulin with gastric and prostatic carcinoma
New Engl. J. Med. 285, 1060 (1971)

35) Michaelis, W., N. Heisig, H.-G. Thiele
Über das Alpha-Fetoprotein in der Differentialdiagnostik des primären Leberkarzinoms
Immunität und Infektion 4 (5), 220 (1976)

36) Munoz, J. R., G. Guillen, F. P. Toribio
Alpha-fetoprotein in hepatomas, neoplasms, and other illnesses
Lancet I, 850 (1972)

37) Nishi, S., H. Hirai
Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in hepatoma, other liver diseases, and pregnancy
Gann 14, 79 (1973)

38) Nishi, S.
Alpha-fetoprotein and hepatoma
Recent Medicine 28, 465 (1973)

39) Nishioka, K., T. Ibata, K. Miyazato, K. Okita, K. Hironaga, T. Fujita
Immunofluorescence studies on alpha-fetoprotein in hepatoma tissue
Gann. 14, 205 (1973)

40) Nørgaard-Pedersen, B.
Human Alpha-Fetoprotein
Scand. J. Immunology Suppl. No. 4, 7 (1976)

41) Okamoto, K., K. Shigeta, T. Takenami, T. Fujita
A study of α-fetoprotein determination method utilizing haemagglutination reaction
Translated from the Japanese version published in the Clinical Endocrinology (Tokyo) 22 (8), 991, (1974)

42) Purves, L. R., W. R. Branch, E. W. Geddes, C. Manso, M. Portugal
Serum alpha-fetoprotein. VII. The range of apparent serum values in normal people, pregnant women, and primary liver cancer high risk populations
Cancer (Philad.) 31, 578 (1973)

43) Polterauer, P., W. Horak, E. Legenstein, M. Müller
Hepatom-suspekte und -pathognomische Serumkonzentrationen an alpha-1-Fetoprotein
Wien. Klin. Wschr. 91, 201 (1979)

44) Ruoslahti, E., M. Seppälä
Studies of carcino-fetal proteins: I. Physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein
Int. J. Cancer 7, 218 (1971)

45) Ruoslahti, E., M. Seppälä
Alpha-fetoprotein in normal human serum
Nature (Lond.) 235, 161 (1972)

46) Ruoslahti, E., M. Seppälä, J. A. Räsänen, P. Vuopio, T. Helske
Alpha-fetoprotein and hepatitis B antigen in acute hepatitis and primary cancer of the liver
Scand. J. Gastroent. 8, 143 (1973)

47) Seppälä, M., E. Ruoslahti
Alpha-fetoprotein
Contr. Gynec. Obstet. 2, 143 (1976)

48) Silver, H. K. B., J. Deneault, P. Gold, W. G. Thompson, J. Shuster, S. O. Freedman
The detection of alpha-1-fetoprotein in patients with viral hepatitis
Cancer Res. 34, 244 (1974)

49) Simons, M. J., C. S. Hosking
Alpha-fetoprotein and Ataxia teleangiectasia
Lancet II, 1234 (1974)

50) Smith, J. B.
Occurence of alpha-fetoprotein in acute viral hepatitis
Int. J. Cancer 8, 421 (1971)

51) Vorlaender, K. O., B. Schmolke
Tumor-Diagnostik mit immunologischen Methoden
Z. Allg. Med. 57, 177 (1981)

52) Waldmann, T. A., K. R. McIntire
Serum alpha-fetoprotein levels in patients with Ataxia teleangiectasia
Lancet II, 1112 (1972)

53) Wegener, Th., F. G. Lehmann, C.-P. Sodomann
The prognostic significance of α-fetoprotein in acute viral hepatitis
6. Meeting I.R.G.C.P., Sept. 1978, Marburg

54) Weiss, W., G. Eder, H. Hanak, A. Neumayr
Diagnostische Treffsicherheit verschiedener alpha-1-Fetoprotein-Bestimmungsmethoden beim primären Leberkarzinom
Z. Gastroenterol. (Verh.) 11, 45 (1976)

55) Zeltzer, P. M., R. C. Neerhout, E. W. Fonkalsrud, E. R. Stiehm
Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein
Lancet I, 373 (1974)

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Englhardt-Rösler für das Überlassen des Themas sowie für ihre Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.
Mein Dank gilt aber auch Karl und meiner Familie, die mir die nötige seelische Unterstützung gegeben haben.

Lebenslauf

Ich wurde am 8. Juli 1951 als erstes von drei Kindern des selbständigen Gärtners Bruno Sender und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Zimmermann in Berlin-Tempelhof geboren.

Von 1958 bis 1964 besuchte ich die Christoph-Ruden-Grundschule in Berlin-Buckow, von 1964 bis 1971 das Albert-Einstein-Gymnasium in Berlin-Britz, an dem ich am 18. Januar 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Es folgte ein sieben-monatiger Aufenthalt in den USA und in Kanada.

Von 1972 bis 1974 erlernte ich im Lette-Verein in Berlin-Schöneberg den Beruf der medizinisch-technischen Assistentin für Labor und Röntgen. Diese Ausbildung schloß ich am 18. März 1974 mit dem Staatsexamen ab.
Von 1974 bis 1976 arbeitete ich als MTA erst im Städtischen Krankenhaus Neukölln, dann bei der AOK Berlin, so wie nach Beginn des Zahnmedizinstudiums in der Praxis Dr. D. Krafft in Berlin-Neukölln.

Im Juli 1976 habe ich geheiratet.

Mit dem Sommersemester 1976 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Freien Universität Berlin und legte dort im April 1982 das Staatsexamen ab.
Seit August 1982 arbeite ich als Assistentin in einer Zahnarztpraxis in Berlin-Kreuzberg.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen